VIRUSANTIKÖRPER BEI NEUGEBORENEN UND JUNGEN SÄUGLINGEN

Irmela Knapp

1972

DISSERTATIONS – und FOTODRUCK FRANK oHG
8000 München 2 · Gabelsbergerstr. 15 · Tel.: 2 80 90 90

AUS DER KINDERKLINIK DER UNIVERSITÄT MÜNCHEN

Direktor: Professor Dr. med. K.BETKE

VIRUSANTIKÖRPER

BEI NEUGEBORENEN UND JUNGEN SÄUGLINGEN

Inaugural Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten
Medizin verfaßt und einer Hohen Medizinischen
Fakultät der Ludwig Maximilians Universität
zu München

vorgelegt von

Irmela Knapp
aus München

1 9 7 2

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter:	Professor Dr. O. GOETZ
Mitberichterstatter:	Professor Dr. K. BETKE
Dekan:	Professor Dr. W. SPANN

Tag der mündlichen Prüfung: 24.10.1972

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

I N H A L T

Einleitung

I Pathogenese angeborener Virusinfektionen

1) Infektionsweg

2) Verlauf

3) Embryo-, Fetopathie

II Immunologie

a) Antigen und Antikörper

b) Immunglobuline bei Säuglingen

III EIGENE UNTERSUCHUNGEN

1) Aufgabenstellung

2) Methodik

3) Probanden

4) Ergebnisse

5) Diskussion

Zusammenfassung

Literaturverzeichnis

VIRUSANTIKÖRPER BEI NEUGEBORENEN UND JUNGEN SÄUGLINGEN

Einleitung

Viren sind infektiöse, biologische Einheiten - im Gegensatz zu Bakterien, Pilzen und Protozoen keine selbständigen Lebewesen - die nur in geeigneten Wirtszellen leben und sich vermehren können.

Dringt ein Virus als Antigen in den menschlichen oder tierischen Organismus ein und vermehrt sich dort, dann werden durch diesen Reiz Zellen des lymphatischen Systems zur Antikörpersynthese aktiviert. Diese Antikörper sind in bestimmten Eiweißfraktionen des Serums enthalten. Es kommt zu Antigen-Antikörper-Reaktionen mit dem Ziel, die Unwirksamkeit der Krankheitserreger zu erreichen. Diesen Schutzmechanismus bei Mensch und Säugetier nennt man Immunität.

Im Serum von Neugeborenen ist zu unterscheiden zwischen den von der Mutter als 'Nestschutz' übertragenen, also passiv erworbenen und den intrauterin aktiv gebildeten Antikörpern.

In dieser Arbeit wurden mit Hilfe serologischer Reaktionen (Komplementbindungsreaktion und Hämagglutinationshemmtest) die Seren von insgesamt 173 Neugeborenen und jungen Säuglingen auf Antikörper gegen Röteln-, Zytomegalie-, Herpes simplex-, Influenza-, Para Influenza-, RS- und Adenoviren getestet.

I PATHOGENESE ANGEBORENER VIRUSINFEKTIONEN

1) Infektionsweg

Voraussetzung für eine Virusinfektion des ungeborenen Kindes ist die Virämie der Mutter. Es kommt zu einer Infizierung der Plazenta und zu mehr oder weniger ausgedehnten Läsionen der Chorionzottengefäße. Durch Absprengung oder Zerfall nekrotisch gewordener, virushaltiger Partikel der Gefäßendothelien werden die Erreger in den kindlichen Organismus eingeschwemmt. Der plazentare Destruktionsherd ist die Voraussetzung für den Virusübertritt (1,3). Vermehrung der Viren in den kindlichen Gefäßen und Organen führt zu Funktionsstörungen die ein sofortiges Absterben der Frucht oder ausgedehnte Entwicklungsstörungen zur Folge haben können.

2) Der V e r l a u f einer intrauterinen Infektion wird bestimmt durch

I die Virämie der Mutter, abhängig von
- mütterlicher Abwehrsituation
- Virulenz des Virus
- Infektionsdosis

II den Reifegrad der Plazenta

ab dem dritten Schwangerschaftsmonat ist die Plazenta ausgereift und stellt eine 'Barriere' für fetale Infektionen dar(2). Im noch nicht ausdifferenzierten Plazentagewebe kommt es schon bei leicht verlaufenden Infektionen zum plazentaren Destruktionsherd.

III den Differenzierungsgrad der kindlichen Gewebe

Es sind viele Faktoren, die den 'Wettlauf' zwischen plazentarer Viruspenetration und Schnelligkeit und Größe der mütterlichen Antikörperproduktion beeinflussen. Je nach Dauer dieser 'pränatalen Inkubationszeit' (3) können die von der Schwangeren gebildeten

Antikörper die Viren zum Teil oder vollständig in der Plazenta abfangen oder gleichzeitig mit ihnen übertreten und die kindliche Virämie abschwächen.

ad III die embryonale Phase 0 bis 12 Wochen
die fetale Phase 12 bis 40 Wochen (Geburt)

Die embryonale Phase

Die empfindlichste Phase in der Entwicklung des menschlichen Keimlings ist das erste Trimenon. In dieser Zeit erfolgt die Differenzierung der Organe. Der Keimling ist einer Virusinfektion noch schutz- und wehrlos ausgesetzt (23) da erstens die Plazenta als 'Barriere' für Krankheitserreger noch nicht voll ausgereift ist und da zweitens eine Antwort im Sinne einer Antikörperbildung gegen den Krankheitserreger als Schutzmechanismus noch nicht möglich ist. Die Leibesfrucht hat zu dieser Zeit noch keine mütterlichen Antikörper als 'Nestschutz'.

Das Risiko einer intrauterinen Schädigung durch eine Infektion beträgt nach Lundström (4) im

1. Monat 33%
2. " 25%
3. " 9%
4. " 4%

Um die Erforschung der anatomischen Veränderungen und der Pathologie der Virus-Embryopathie hat sich vor allem Töndury (5) verdient gemacht. Histologische Untersuchungen an sehr früh abgestorbenen Früchten nach mütterlicher Virusinfektion haben recht einheitliche Befunde ergeben:

ausgedehnte Blutungen (Endothelläsionen)
Pigmentablagerungen (Hämoglobinabbau)
Riesenzellen - die Bildung von Riesenzellen stellt wohl die erste Reaktionsmöglichkeit eines jungen, infizierten Keimlings dar (1).

Nach einer Statistik von Siegel und Greenberg (6) kommt es in ca 50% nach einer Infektion während der ersten vier Wochen zu einem Spontanabort, im dritten

Schwangerschaftsmonat in 20%. Der Abort ist die häufigste Folge einer Virusinfektion während der frühen Schwangerschaft.

Bleibt der Keimling nach erfolgter Infektion lebensfähig, können Mißbildungen der einzelnen Organe zu erheblichen Funktions- und Entwicklungsstörungen im Sinne einer Embryopathie führen. Dazu gehören zB (5)

Herz- und Gefäßmißbildungen
Lippen-Kiefer-Gaumenspalten
Linsentrübung der Augen
Ohrmißbildungen mit Schwerhörigkeit
Klumpfußbildung

Die Art der Mißbildung wird von den meisten Autoren durch die Abhängigkeit vom Zeitpunkt (7) der Infektion erklärt und weniger von der Art des Virus.

Schwalbe (8) nennt die Zeitspanne, innerhalb welcher umweltbedingte Faktoren ihre Wirksamkeit entfalten müssen, um Mißbildungen zu erzeugen, die 'teratogenetische Determinationsperiode'. Es ist die Zeit in der der Differenzierungsprozess eines Organes in vollem Gange ist. Zum Beispiel

Augen	1.	bis 5.	Woche
Herz	5.	" 7.	"
Ohren	5.	" 7.,9.	bis 12.Woche
Zähne	8.	" 9.	Woche

Infektionen während der genannten Zeitspannen können zu Mißbildungen der betroffenen Organe führen (9). Mit fortschreitender Differenzierung, d.h. nach Abschluß der Primitivorganentwicklung, nimmt die Empfindlichkeit gegenüber teratogenen Einflüssen ab.

Die fetale Phase

Dieser Zeitabschnitt (4.Monat bis Geburt) in der Entwicklung des menschlichen Keimlings ist gekennzeichnet durch folgende Kriterien (10):

- Beginn der Antikörperübertragung durch die Plazenta aus dem mütterlichen Kreislauf
- erste entzündliche Reaktionen
- Beginn der ersten immunologischen Antwort durch aktive Antikörperbildung

Die Folgen einer intrauterinen Infektion währen der Fetalperiode werden unter dem Begriff FETOPATHIE zusammengefaßt. Dazu gehören Funktions- und Entwicklungsstörungen infolge entzündlicher Prozesse wzB Hepatitis, Myocarditis, Pneumonie, Meningitis, Encephalitis, endokrine Störungen.

3) EMBRYOPATHIE und FETOPATHIE

Grundsätzlich kann jede Virusinfektion während der Schwangerschaft zu einer Embryo- oder Fetopathie Anlaß geben (7). Im folgenden werden einige wichtige angeborene Virusinfektionen kurz beschrieben.

Die typischen Symptome der angeborenen RÖTELN wurden von Gregg (11) nach der großen Rötelnepidemie 1937-39 in Australien erstmals beschrieben:

Linsentrübung mit Sehschwäche bis Blindheit
Innenohrschwerhörigkeit, Taubheit
Zahnschmelzdefekte
Herzfehler wzB Scheidewanddefekte, offener Ductus Botalli, Aortenmißbildungen uam

Nach der schweren Rötelnepidemie 1964 in den USA wurden ca 20000 Kinder mit dem Gregg' Syndrom geboren. Siegel et al (12) haben einen 4-fachen Anstieg der Kataraktháufigkeit und einen 2-fachen Anstieg der Herzmißbildungen sowie eine erhebliche Zunahme von schwachsinnigen Kindern beobachtet, gegenüber sporadischen Rötelnerkrankungen.
Auf einen möglichen Zusammenhang zwischen intrauteriner Rötelninfektion und Chromosomenbrüchen wurde in der Literatur schon hingewiesen (13).

Eine Infektion mit dem Rötelnvirus wird chronisch(1). Das Virus konnte aus der Plazenta, aus zahlreichen

fetalen Organen, aus dem Speichel, Urin und Stuhl intrauterin infizierter Säuglinge Wochen und Monate lang nach der Infektion nachgewiesen werden. Die klinischen Zeichen einer Hepatitis, einer interstitiellen Pneumonie oder einer Myocarditis bei Kindern, die mit Zeichen eines Gregg' Syndrom geboren wurden, werden als Ausdruck einer andauernden Wechselwirkung zwischen Zelle und Viren gedeutet (1).

An eine konnatale ZYTOMEGALIE muß gedacht werden, wenn bei einem Neugeborenen und jungen Säugling unspezifische Symptome wie geistige Retardierung, gastrointestinale Störungen und mangelndes Gedeihen beobachtet werden.

Infektionen mit dem Zytomegalievirus sind in Europa und Amerika weit verbreitet, der Durchseuchungsgrad bei Erwachsenen wird in der Literatur zwischen 30% und 60% angegeben, es liegen erhebliche lokale sowie soziale Schwankungen vor (14).

Das Zytomegalievirus ist fakultativ pathogen. Die Infektion verläuft bei Erwachsenen asymptomatisch oder unter dem Bild eines leichten Infektes oder mit den Symptomen einer infektiösen Mononucleose. Schwere generalisierte Formen wurden vorwiegend bei jungen Säuglingen beobachtet, bei denen eine intrauterine Infektion erfolgt war.

Neben Mißbildungen, ähnlich wie bei der Rötelnembryopathie, weisen diese Kinder vor allem folgende Krankheiten auf:
Hepatitis mit Ikterus und Hepato-Spleno-megalie, Meningo-Encephalitis, Hydro- Micro- Anencephalie, atypische Pneumonien, endokrine Störungen (15).

Die Diagnose ist nach dem klinischen Bild nicht immer sicher zu stellen, differentialdiagnostisch kommen in Frage: Morbus hämolyticus neonatorum
Erythroblastose
Toxoplasmose
konnatale Röteln

Meist stützt sich die Diagnose auf den Virusnachweis aus dem Speichel oder Urin sowie auf serologische Untersuchungen. Der Virusnachweis ist häufig noch Wochen und

Monate nach erfolgter intrauteriner Infektion möglich, ein Beweis dafür, daß auch die Zytomegalie chronisch wird (3,23).

Es sind Neugeborene mit angeborenen HERPES simplex Dermatitiden beschrieben worden, deren Mütter während der Schwangerschaft an einer Herpes simplex Infektion zB an einer Gingivostomatitis erkrankt waren (16).

Neben Spontanabort, Frühgeburt oder ausgeprägten Gedeihstörungen kann eine intrauterine MUMPS-Infektion möglicherweise zu einer Endocardfibrose (2) führen, die bei Säuglingen Symptome wie Unruhe, Dyspnoe und Tachycardie auslösen kann. Die angeborene Stenose des Aquäductus Sylvii wird als Folge einer intrauterinen Mumpsinfektion diskutiert (2).

Die Infektion durch GRIPPE- und SCHNUPFEN-Viren wzB Influenza-, Para Influenza-, RS-, Adenoviren uam bleiben in der Regel lokalisiert an der Eintrittspforte d.h. an den Konjunktiven (Konjunktivitis) oder im Nasen-Rachen-Raum (Schnupfen, Laryngopharyngitis). Es kommt nur bei mangelhafter Abwehrlage der Mutter zu einer Virämie. Bei reduziertem Allgemeinzustand einer Schwangeren kann ein banaler Schnupfen zu einer intrauterinen Infektion führen, die sich zB als Pneumonie manifestiert (17).

II Die IMMUNOLOGIE

ist die Lehre von der Immunität und den immunbiologischen Reaktionen des Organismus. Immunität ist Unempfindlichkeit gegen eine Infektion.

a) Antigen-Antikörper-Reaktionen

Viren, Bakterien, Pilze und Protozoen sind Krankheitserreger, Antigene genannt, die als hochmolekulare, körperfremde Substanzen Mensch und Tier befallen und dadurch den Organismus zu einer Reaktion reizen.

Antikörper sind Reaktionsprodukte der Körperzellen auf den Reiz der Antigene, gegen die sie spezifisch gerichtet sind. Ihre Aufgabe ist es, die krankmachende Eigenschaft der Erreger unwirksam zu machen. Es kommt zu einer reversiblen Bindung zwischen Antigen und Antikörper im Antigen-Antikörper-Komplex.

Im Verlauf einer Virusinfektion werden neutralisierende, komplementbindende und hämagglutinierende Antikörper gebildet. Entsprechend der verschiedenen Eigenschaften können sie im Neutralisationstest (kompliziert), mit Hilfe der Komplementbindungsreaktion und im Hämagglutinationshemmtest nachgewiesen werden. Prinzip und spezielle Methoden s.u.

Antikörper sind Proteine, im Serum in den γ-Globulin- und β_2-Globulinfraktionen enthalten. Von besonderer Bedeutung sind zwei Hauptklassen von Immunproteinen (Immunglobuline),

γM- Immunglobuline (Molekulargewicht 900 000)
γG- " (" 10 000)

Nach einer Primärinfektion werden in erster Linie γM- Antikörper (Makroglobuline) gebildet, die nach Tagen durch γG- Antikörper abgelöst werden und

lebenslänglich nachweisbar bleiben. Bei einer Reinfektion kommt es dann zu einem raschen Anstieg von γG- Antikörpern.

Die Aussage, ob im Serum vorhandene Antikörper der Immunglobulin M- oder der Immunglobulin G-Klasse angehören, kann bei der Interpretation diagnostischer Befunde ausschlaggebend sein.

b) Immunglobuline bei Neugeborenen

Die im Blut der Neugeborenen nachweisbaren Antikörper setzen sich zusammen aus den von der Mutter als Nestschutz übertragenen γG - Immunglobulinen (diaplazentarer Übertritt etwa ab 4.Schwangerschaftsmonat möglich, da niedriges Molekulargewicht) und den vom Kind intrauterin aktiv gebildeten γM - Immunglobulinen als Antwort auf ein infektiöses Geschehen.(Diagramm 4)

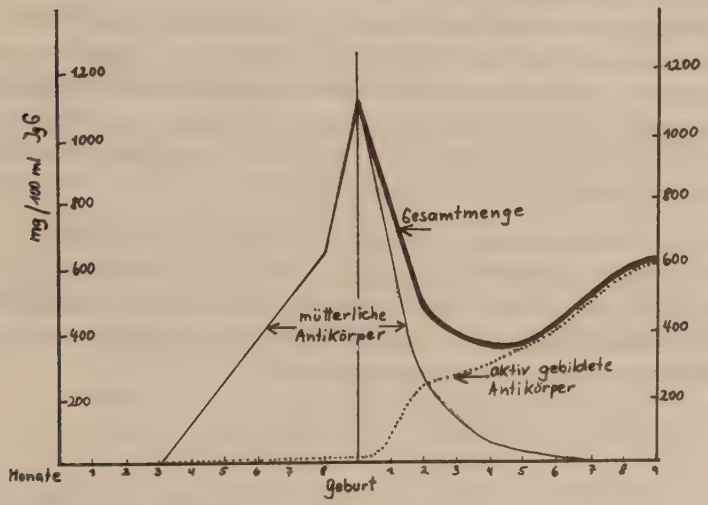


Diagramm 4 Antikörperglobuline vor, während und nach der Geburt nach Allansmith (24)

Der Beginn der selbständigen Antikörperproduktion als Ausdruck der intrauterinen immunologischen Antwort ist nicht auf einen bestimmten Zeitpunkt festzusetzen, es handelt sich vielmehr um einen Zeitraum, etwa ab der 16. Schwangerschaftswoche (10,18) in dem sich je nach Reifegrad des immunologischen Systems (der Thymus wird als primäres Immunitätsorgan angesehen, er ist entscheidend an der Ausreifung des lymphatischen Systems beteiligt) und je nach antigenem Reiz Antikörper bilden.

Ein gesundes Neugeborenes hat durchschnittlich etwa 0-16 mg% γM- Immunglobuline und 5-50 mg% γG- Immunglobuline. γM- Immunglobuline sind häufig erhöht (> 20mg%) bei Kindern mit prä- und perinatalen Infektionen, da diese Antikörper nach erfolgter Infektion über lange Zeit bestehen bleiben und nicht wie bei den Erwachsenen schon nach wenigen Tagen von γG- Immunglobulinen abgelöst werden (2,19).

Die Ig-M-Antikörper des Säuglings unterscheiden sich wesentlich von den übertragenen Ig-G-Antikörpern der Mutter durch ihre Halbwertzeit. Während die passiv von der Mutter erworbenen Antikörper (körperfremdes Eiweiß) bis zum sechsten Lebensmonat aus dem Serum des Säuglings eliminiert werden, bleiben die aktiv gebildeten Antikörper lebenslänglich nachweisbar.

Besteht Verdacht auf eine angeborene Virusinfektion, dann ist der Nachweis von erhöhtem γM- Immunglobulin beweisend für eine immunologische Antwort. Ein normaler γM- Immunglobulinwert beweist jedoch nicht das Gegenteil! (mangelhafte Antikörperproduktion?)

EIGENE UNTERSUCHUNGEN

a) Aufgabenstellung

Die vorliegende Arbeit soll mit Hilfe serologischer Untersuchungsverfahren (Komplementbindungsreaktion und Hämagglutinationshemmtest) einen Überblick über die Antikörperverteilung gegen Röteln-, Zytomegalie-, Herpes simplex-, Influenza-, Para Influenza-, Adeno- und RS-Viren bei Neugeborenen und jungen Säuglingen geben.

Bei den untersuchten Kindern bestand zT Verdacht auf eine konnatale Virusinfektion, sie wurden mit gleichaltrigen Kontrollkindern verglichen.

b) Methodik

Die Komplementbindungsreaktion (KBR)

Komplement ist ein Eiweiß, es kommt in jedem frischen Serum vor und ist unspezifisch mitbeteiligt an vielen Antigen-Antikörper-Reaktionen (abhängig davon, ob das Antigen eine komplementbindende Eigenschaft hat).

Prinzip: Wird bei einer Antigen-Antikörper-Reaktion Komplement verbraucht, dann bleibt das hinzugefügte Indikatorsystem (hämolytisches System) reaktionslos. Dieses System enthält eine Suspension von Hammelerythrozyten sowie ein Anti-Hammelerythrozyten-Immunserum. Eine makroskopisch sichtbare Lyse der Blutkörperchen durch das Antiserum vollzieht sich nur bei Anwesenheit von wirksamem Komplement.

spez.Methode: Das vorbehandelte, inaktivierte (ohne Komplement) Patientenserum wird in fallenden Verdünnungen (1/2-1/16) mit Komplement (aus Meerschweinchenserum) und Antigen 12 Stunden bei +4 °C inkubiert. Bei erfolgter Antigen-Antikörper-Reaktion wird das Komplement ver-

braucht, (zu einem Teil oder vollständig) so daß nach Zugabe des hämolytischen Systems die darin enthaltenen Hammelerythrozyten nicht mehr hämolysiert werden können.
Eine Hämolyse ab einer Verdünnung von zB 1/16 bedeutet, daß in dem Patientenserum spezifische Antikörper in einer Titerhöhe von 1/8 enthalten sind.

Mit Hilfe dieser Methode wurde versucht, Antikörper gegen Zytomegalie-, Herpes simplex-, Mumps-, Influenza A_2-, Para Influenza I II III-, Adeno- und RS-Viren nachzuweisen.

Der Hämagglutinationshemmtest (HAH-Test)

Prinzip: Bestimmte Virusarten (zB das Rötelnvirus) haben die Eigenschaft, Erythrozyten bestimmter Tierspezies zu agglutinieren. Sobald eine Antigen-Antikörper-Reaktion abgelaufen ist, das heißt, wenn keine freien Viren mehr vorhanden sind, bleibt die Agglutination aus.
Diese Reaktion wird im HAH-Test sichtbar gemacht.

spez.Methode: Das vorbehandelte Patientenserum wird in fallenden Verdünnungen von 1/8, 1/16 - 1/1024 (in Potenzen von 2) mit Antigen zusammengegeben. Es kommt zu einer Antigen-Antikörper-Reaktion wenn im Patientenserum spezifische Antikörper gegen das Antigen vorhanden sind. Nach einstündiger Inkubation bei Zimmertemperatur wird eine 0,4% ige Suspension von Kükenerythrozyten zugefügt und ca 10 Stunden bei +4°C inkubiert. Diese Erythrozyten können nur dann agglutiniert werden, wenn das Antigen nicht durch Antikörper aus dem Serum gebunden wurde.
Eine Erythrozytenagglutination ab Verdünnung 1/128 bedeutet zB, daß in dem getesteten Serum Antikörper mit einem Titer von 1/64 enthalten sind.

Mit Hilfe dieser Methode wurden Rötelnantikörper nachgewiesen.

In der KBR und im HAH-Test wurden Kontrollseren mitgetestet, eines mit bekanntem Antikörpertiter und eines ohne Antikörper.

Die Komplementbindungsreaktion und der Hämagglutinationshemmtest wurden als Mikromethode nach Takatsy (20) mit der 'Microtiter' - Ausstattung (Cooke Engineering Comp.) durchgeführt.
Die Virusantigene (mit Ausnahme von Zytomegalie) werden von den Behring Werken bzw von der Firma Flow in gefriergetrocknetem Zustand geliefert.
Das Zytomegalieantigen wurde mir freundlicherweise im Viruslabor der Friedrich-Baur-Stiftung zur Verfügung gestellt.

c) Probanden

Es wurden von insgesamt 173 Neugeborenen und Säuglingen (Alter 0-3 Monate) die Seren auf komplementbindende und hämagglutinierende Antikörper getestet. Die Auswahl der Kinder erfolgte nach folgenden Gesichtspunkten:

Gruppe 1 Säuglinge mit angeborenen Herzfehlern (Scheidewanddefekte, Pulmonalstenose, Aortenmißbildung, offener Ductus Botalli)

Gruppe 2 Säuglinge mit Zerebralschäden und Verdacht auf eine Zytomegalie (Hydro-, Mikro-, Anencephalie, Encephalitis, Krampfneigung, pathologische Reflexe)

Gruppe 3 Säuglinge mit Chromosomenaberrationen und Mißbildungen (Down Syndrom, Turner Syndrom, Trisomie 18, Lippen-Kiefer-Gaumenspalten, Morbus Apert, Extremitätenmißbildungen)

Gruppe 4 Kontrollkinder (ohne Verdacht auf eine intrauterine Infektion)

Gruppe 5 Frühgeborene

Gruppe 6 Neugeborene (serologische Untersuchungen aus dem Nabelvenenblut)

Die Seren aller Kinder wurden auf Antikörper gegen folgende Antigene getestet
Röteln-, Zytomegalie-, Herpes simplex-, Mumps-, Adeno-, Influenza A_2 Typ Asia und Hongkong-, Para Influenza I II III, Respiratory-syncytial-Virus.

d) ERGEBNISSE (Tabellen 1a, 1b)

In der Gruppe 1 (Herzfehler) hatten 100% der Säuglinge (Durchschnittsalter = t = 5,5 Wochen) Antikörper gegen Röteln, dagegen waren nur 60% der Seren gleichaltriger Kontrollkinder Röteln-positiv.
24% hatten Zytomegalieantikörper im Vergleich zu 15% der Kontrollgruppe.
Influenza A_2Asia-, Adeno- und Mumpsantikörper konnten in Gruppe 1 und 4 nur je 1x nachgewiesen werden.
Von den 0-4 Wochen alten herzkranken Säuglingen hatten 100% Röteln-, 33% Zytomegalie-, 11% Mumps-, 11% Influenza-, 11% Adenoantikörper und von den 5-12 Wochen alten hatten 100% Röteln-, 13% Zytomegalie-, 0% Mumps-, 0% Influenza- und 0% Adenoantikörper. (Tabelle 2)

In der Gruppe 2 (ZNS-Schäden oder Verdacht auf Zytomegalie) waren 63% der Kinder (t=5,7) Röteln-positiv dagegen standen 60% der Kontrollkinder (t=5,6). 42% hatten Zytomegalieantikörper im Vergleich zu 15% der Kontrollgruppe.
3 von 24 Kindern hatten Adenoantikörper, 1 von 24 Influenza- und keines hatte Mumpsantikörper. Unter den 5-12 Wo alten Säuglingen war nur noch 1 Kind Adeno-positiv, keines hatte Mumps- oder Influenzaantikörper.
Der altersabhängige Rückgang der Rötelnantikörper (0-4 Wo, 5-12 Wo) erfolgte von 75% auf 50% bzw im der Kontrollgruppe von 77% auf 45%. Entsprechend ergab sich für Zytomegalieantikörper der Gruppe 2 ein Rückgang von 50% auf 33% und bei den Kontrollen von 25% auf 5%.

In der Gruppe 3 (Chromosomenaberrationen und Mißbildungen) (t=6,8) hatten 69% Röteln- und 13% Zytomegalieantikörper dagegen standen 60% Röteln- und 15% Zytomegalieantikörper der Kontrollkinder (t=5,6).
Beim Vergleich dieser Ergebnisse muß der Altersunterschied von 1,2 Wochen der Gruppen 1 und 4 berücksichtigt werden.
Von den 16 Kindern dieser Gruppe hatte nur je eines Antikörper gegen Influenza A_2Asia-, Mumps- oder Adenoviren.

Kollektive	Anzahl der getesteten Seren	positive Seren	% positiv	Antikörper gegen
t = Durchschnittsalter		17	100	Rötelnviren
Gruppe 1	17	4	24	Zytomegalie-
Säuglinge mit Herzfehlern		1	6	Influenza A_2-
		1	6	Adeno-
t = 5,5 Wochen		1	6	Mumps-
Gruppe 2	24	15	63	Rötelnviren
Säuglinge mit Zerebralschäden und Verdacht auf Zytomegalie		10	42	Zytomegalie-
		1	4	Influenza A_2-
		3	13	Adeno-
t = 5,7 Wochen		0	0	Mumps-
Gruppe 3	16	11	69	Rötelnviren
Säuglinge mit Mißbildungen und Chromosomenaberrat.		2	13	Zytomegalie-
		1	7	Influenza A_2-
		1	7	Adeno-
t = 6,8 Wochen		1	7	Mumps-
Gruppe 4	41	25	60	Rötelnviren
Kontrollen		6	15	Zytomegalie-
		3	9	Influenza A_2-
		1	3	Adeno-
t = 5,6 Wochen		1	3	Mumps-

Tabelle 1a ERGEBNISSE

In der Gruppe 5 (t=3 Wo) hatten vom 25 Frühgeborenen 23 Röteln- (92%), 6 Zytomegalie- (24%) und keines der Kinder Influenza-, Mumps- oder Adenoantikörper. Bei dem Vergleich dieser Ergebnisse mit der Antikörperverteilung unter den Neugeborenen (t=0) fällt auf, daß ein hoher Prozentsatz von Frühgeborenen Antikörper hat. Entsprechend einer Halbwertzeit von 3-4 Wochen der diaplazentar übertragenen Antikörper würde man bei einer gleichaltrigen Kontrollgruppe (t=3 Wo) nur etwa halb so häufig Antikörper erwarten wie bei den Neugeborenen.

In der Gruppe 6 (Neugeborene) hatten 94% Röteln-, 32% Zytomegalie-, 10% Influenza A_2Asia-, 6% Adeno- und 4% Mumpsantikörper. Dieser hohe Prozentsatz verwundert nicht wenn man bedenkt, daß zur Zeit der Geburt eine Art Gleichgewicht herrscht zwischen den Antikörpern im mütterlichen Kreislauf und denen des Neugeborenen (optimaler Nestschutz).

Kollektive	Anzahl der getesteten Seren	positive Seren	% positiv	Antikörper gegen
Gruppe 5 Frühgeborene t= 3 Wochen	25	23	92	Rötelnviren
		6	24	Zytomegalie-
		0	0	Influenza A_2-
		0	0	Adeno-
		0	0	Mumps-
Gruppe 6 Neugeborene t= 1 Tag	50	47	94	Rötelnviren
		16	32	Zytomegalie-
		5	10	Influenza A_2 -
		3	6	Adeno-
		2	4	Mumps-
Gruppe 4 kontrollen t = 5,6 Wochen	41	25	60	Rötelnviren
		6	15	Zytomegalie -
		3	9	Influenza A_2-
		1	3	Adeno-
		1	3	Mumps-

Tabelle 1b ERGEBNISSE

	0–4 Wochen						5–12 Wochen					
	Röteln Antikörper	% positiv	Zytomegalie-	% positiv	Influenza A_2- Adeno-Mumps-	% positiv	Röteln Antikörper	% positiv	Zytomegalie-	% positiv	Influenza A_2- Adeno-Mumps-	% positiv
Gruppe 1	9/9	100	3/9	33	3/9	33	8/8	100	1/8	13	0/8	0
Gruppe 2	9/12	75	6/12	50	3/12	25	6/12	50	4/12	33	1/12	8
Gruppe 3	6/8	75	1/8	13	3/8	13	5/8	63	1/8	13	0/8	0
Gruppen 1-3	24/29	83	10/29	34	9/29	31	19/28	68	6/28	21	1/28	4
Gruppe 4 (kontrollen)	16/21	77	5/21	25	5/17	30	9/20	45	1/20	5	0/20	0

Tabelle 2 Verteilung der positiven Seren in verschiedenen Altersgruppen

e) DISKUSSION

Von 173 Säuglingen (Alter 0-3 Monate) hatten
138 Rötelnantikörper (Titer 1/8 – 1/1024)
44 Zytomegalie-
11 Influenza A_2Asia-
9 Adeno-
5 Mumpsantikörper
(Titer 1/4 - 1/32)
0 Herpes simplex-
0 Para Influenza-1 II III
0 Influenza A_2Hongkong-
0 Respiratory Syncytial (RS-)Antikörper

Die Verteilung der Antikörper in den verschiedenen Kollektiven und Altersgruppen (0-4 Wo, 5-12 Wo) ist in Tabelle 2 bzw in Diagramm 2 zusammengestellt. Ein Rückgang von positiven Seren in den ersten Wochen und Monaten ist durch den Abfall der Antikörpertiter (Elimination der mütterlichen Antikörper mit einer Halbwertzeit von 3-4 Wochen) zu erklären.

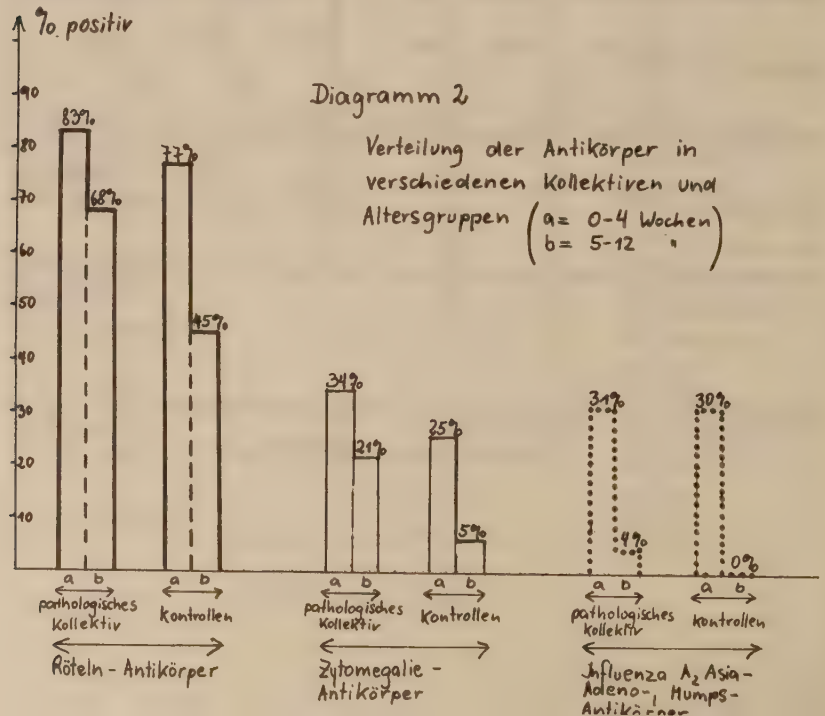


Tabelle 3 zeigt den Rückgang positiver Seren (Vergleich von 0-4 und 5-12 Wo alten Kindern) bei schwer geschädigten Säuglingen und Kontrollkindern.

Tab. 3

positive Seren gegen	Rückgang der positiven Seren bei geschädigten Säuglingen um	bei Kontroll Kindern um
Rötelnviren	15%	32%
Zytomegalie-	13%	20%
Influenza A_2 Asia-	27%	mind. 30%
Adeno-		
Mumps-		

Den Verlauf der Rötelnantikörper-Titer in Abhängigkeit vom Alter und Gesundheitszustand der Säuglinge zeigt Tabelle 4. Es besteht ein deutlicher Unterschied zwischen dem Titerabfall bei geschädigten Säuglingen und bei Kontrollkindern.

Die Durchschnittstiter der Rötelnantikörper liegen bei den 0-4 Wo alten, geschädigten Säuglingen bei 1/47 und betragen bei den 5-12 Wochen alten Kindern des gleichen Kollektivs 1/21. Die Kontrollkinder der Altersstufe 0-4 Wo haben einen Durchschnittstiter von 1/39 und 1/9 die 5-12 Wo alten Kinder.

Die Neugeborenen zeigen im Vergleich dazu einen Durchschnittstiter von 1/97!

Die komplementbindenden Antikörper gegen Zytomegalie-, Influenza A_2Asia-, Adeno- und Mumpsviren (Titer 1/4-1/32) zeigen analoge Schwankungen. Siehe Tabelle 5.

	0–4 Wochen		5–12 Wochen	
Gruppen 1-3 pathologisches Kollektiv	83% positiv	Ø 5x 1/8 1x 16 4x 32 9x 64 6x 128 3x 256 1x	68% positiv	Ø 9x 1/8 1x 16 8x 32 7x 64 3x
Gruppe 4 Kontrollen	77% positiv	Ø 5x 1/8 1x 16 3x 32 4x 64 6x 128 2x 256 0x	45% positiv	Ø 11x 1/8 2x 16 6x 32 0x 64 1x

Tabelle 4 **Röteln**-Titer von kranken Säuglingen (Gruppen 1–3) und Kontrollkindern in verschiedenen Altersstufen

Verteilung der	(Geburt)	0–4 Wochen		5–12 Wochen	
	50 Neugeborene	29 kranke Sgl.	21 Kontrollen	28 kranke Sgl.	20 Kontrollen
Zytomegalie Antikörper	1/4 5x 1/8 9x 1/16 2x	1/8 6x 1/16 3x 1/32 1x	1/4 2x 1/8 3x	1/8 6x	1/8 1x
Influenza A_2 Asia-	1/8 4x 1/16 1x	1/8 3x	1/8 2x 1/16 1x	keine Antikörper	
Adeno-	1/4 1x 1/8 1x	1/4 3x 1/8 3x	1/8 1x	1/8 1x	keine Antikörper
Mumps-	1/8 1x 1/16 1x	1/8 2x	1/8 1x	keine Antikörper	

Tabelle 5 **Zytomegalie-**, **Influenza A_2 Asia-**, **Adeno-** und **Mumps**-Titer von Neugeborenen, kranken Säuglingen und Kontrollkindern in verschiedenen Altersstufen

Hämagglutinierende Antikörper sind häufig nachweisbar, das liegt zum Teil an der sicheren Nachweismethodik (HAH-Test) sowie an der weiten Verbreitung der hämagglutinierenden Antikörper.
Diagramm 3a zeigt die Verteilung der Rötelnantikörper in den verschiedenen Kollektiven.

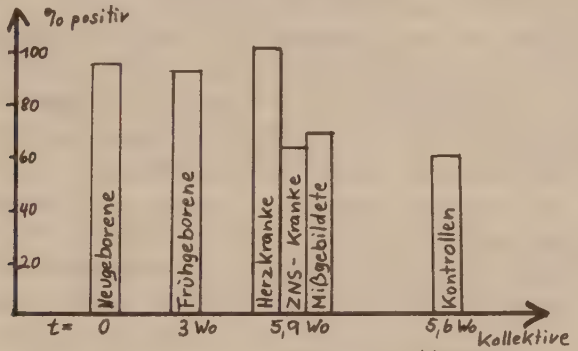


Diagramm 3a Verteilung der **Röteln**-Antikörper

Tabelle 6 gibt einen Überblick über die Röteln-positiven Seren mit Durchschnittstiter (DT) und Durchschnittsalter (DA) in den verschiedenen Kollektiven.

Tabelle 6

	% positiv	Durchschnitts-Titer	Durchschnitts-Alter
50 Neugeborene	94 %	1/97	(Geburt)
25 Frühgeborene	92 %	1/53	3 Wochen
17 Herzkranke	100 %	1/43	5,5 "
16 Mißgebildete	69 %	1/30	6,8 "
24 ZNS-Geschädigte	63 %	1/30	5,7 "
41 Kontrollen	60 %	1/24	5,6 "

Den höchsten Rötelnantikörper-Titer von 1/1024 hatte ein Neugeborenes das termingerecht und ohne pathologische Erscheinungen geboren wurde. Dieser Titer spricht dafür, daß die Mutter in der Spätschwangerschaft einen Infekt durchgemacht hat. Ein um 20 Tage zu früh geborener Säugling mit einem Geburtsgewicht von 2000g und ausgeprägter Trinkschwäche hatte einen Röteln-Titer von 1/512.
In dem Kollektiv der herzgeschädigten Säuglinge schwankten die Röteln-Titer zwischen 1/16 und 1/128. Ein 2 Wo altes Kind mit angeborenem Vitium Cordis und Lippen-Kiefer-Gaumenspalte kam in den ersten Lebenswochen ad exitum. Der Röteln-Titer betrug 1/128. Krampfbereitschaft und körperliche Retardierung zeigte ein 2 Wochen alter Säugling dessen Röteln-Titer bei 1/256 lag.
Diese Ergebnisse legen nahe, daß ein Zusammenhang besteht zwischen einer intrauterinen Rötelninfektion und angeborenen Mißbildungen bzw Entwicklungsstörungen.

Geht man davon aus, daß zur Zeit der Geburt eine Art Gleichgewicht herrscht zwischen den Antikörpern im mütterlichen und kindlichen Kreislauf, kann man den hohen Prozentsatz der Antikörper bei Neugeborenen(94%)mit der Rötelndurchseuchung der Erwachsenen vergleichen.
In der Literatur wird der Durchseuchungsgrad der Röteln zwischen 87% und 92,5% (21,22) angegeben.

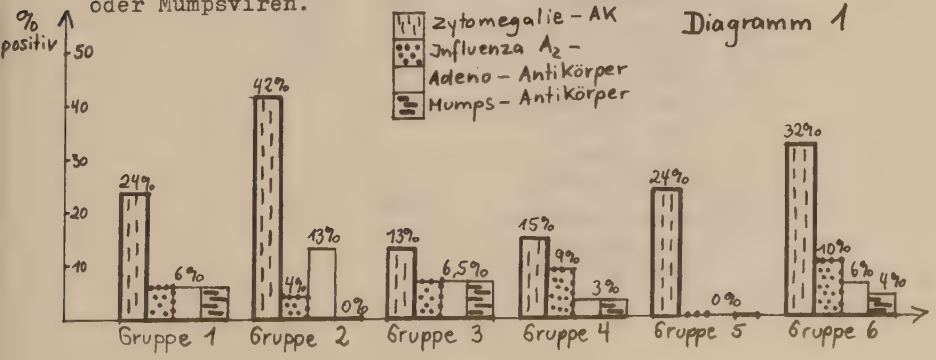
Die Verteilung der komplementbindenden Antikörper im Serum der untersuchten Säuglinge ist in Diagramm 1 dargestellt.
Zytomegalieantikörper konnten in allen Kollektiven nachgewiesen werden, dabei lag die Verteilung bei Säuglingen mit einem Zerebralschaden und Verdacht auf eine konnatale Zytomegalie (Gruppe 2) mit 24% weit an der Spitze. (Titer 1/8 - 1/32). In der vergleichbaren Kontrollgruppe waren 15% seropositiv (Titer 1/4 - 1/8).

Ein 5 Wochen alter Säugling mit einer schweren Meningitis hatte einen Zytomegalieantikörper-Titer von 1/32. Zwei Säuglinge (2 und 3 Wochen alt) mit Krampfanfällen hatten Titer von 1/16. Die Gruppe der herzkranken Kinder(Gruppe1) sowie der Frühgeborenen (Gruppe 5) zeigten ebenfalls einen hohen Anteil an Zytomegalieantikörpern (Titer 1/4 - 1/16). Ein 2 Wochen alter Säugling mit angeborenem Vitium Cordis hatte einen Zytomegalie-Titer von 1/16. Ein ein Tag altes Frühgeborenes mit gastrointestinalen Störungen hatte ebenfalls einen Titer von 1/16.

Diese relativ hohen Titer (Schwankungen bei den komplementbindenden Antikörpern in vorliegender Arbeit zwischen 1/4 und 1/32) in Verbindung mit den genannten Symptomen lassen an eine abgelaufene intrauterine Zytomegalie denken.

Von 50 Neugeborenen (Gruppe 6) konnten bei 32% Zytomegalieantikörper (Titer 1/4 - 1/16) nachgewiesen werden. Wie schon am Beispiel der Rötelnantikörper gezeigt wurde, entspricht der kindliche Antikörperspiegel etwa dem der Mutter. Goetz und Peller (15) fanden bei Erwachsenen in 29% Zytomegalieantikörper.

Antikörper gegen Adenoviren waren im Kollektiv der zerebralgeschädigten Säuglinge 3x mit einem Titer von 1/8 nachweisbar. Das älteste Kind war 4 Wochen alt und zeigte Krampfbereitschaft. Keines der über 4 Wochen alten Kinder aller Kollektive hatte Antikörper gegen Adeno-, Influenza- oder Mumpsviren.



Verteilung der komplementbindenden Antikörper bei Herzkranken (Gr. 1), ZNS-Geschädigten (Gr. 2), Mißgebildeten (Gr. 3), KONTROLLEN (Gr. 4), Frühgeborenen (Gr. 5), Neugeborenen (Gr. 6)

ZUSAMMENFASSUNG

Es wurden insgesamt 173 Seren von Neugeborenen und jungen Säuglingen (Alter 0-12 Wochen) mit Hilfe der Komplementbindungsreaktion und dem Hämagglutinationshemmtest auf Antikörper untersucht. Davon hatten 57 Kinder Erscheinungen wzB körperliche und geistige Retardierung infolge einer angeborenen Herzerkrankung oder eines zerebralen Defektzustandes, Ikterus bei Hepato-Splenomegalie, Extremitätenmißbildungen oder chromosomale Störungen. Das Gesamtkollektiv enthält außerdem 25 Kinder die zu früh und untergewichtig geboren wurden, sowie 50 Neugeborene mit zur Zeit der Geburt noch nicht erkennbaren Störungen. 41 Kinder ohne Erscheinungen, die die Möglichkeit einer angeborenen Virusinfektion nahelegen, dienten zur Kontrolle.

Aus dem Kollektiv der 57 schwer geschädigten Säuglinge (Durchschnittsalter =t=5,6 Wochen) hatten

		(Kontrollen)	(Neugeborene)
75%	Rötelnantikörper	60%	94%
28%	Zytomegalie-	15%	32%
5%	Influenza A_2Asia-	9%	10%
9%	Adeno-	3%	6%
4%	Mumps-	3%	4%
0%	Para Influenza-Typ I, II, III Influenza A_2-Typ Hongkong Herpes simplex- Respiratory Syncytial-(RS-)	0%	0%

Die meisten Antikörper konnten im Serum von Neugeborenen nachgewiesen werden, da zur Zeit der Geburt der 'Nestschutz' optimal ist. Bis zum sechsten Lebensmonat werden die diaplazentar übertragenen Antikörper aus dem Serum der Säuglinge eliminiert, es bleiben nur die aktiv gebildeten Antikörper nachweisbar.

Die herzkranken Säuglinge hatten alle Rötelnantikörper, von den zerebralgeschädigten Kindern hatte ein erstaunlich hoher Anteil Zytomegalieantikörper. Säuglinge mit höheren Rötelnantikörper-Titern (1/128 und höher) und Zytomegalieantikörper-Titern (1/16 und höher) zeigten Symptome, deren Ursache eine angeborene Virusinfektion sein kann. Sichere Aussagen darüber können mit den serologischen Untersuchungen dieser Arbeit bei so jungen Säuglingen nicht gemacht werden.

LITERATURVERZEICHNIS

1. TÖNDURY G.
'Embryonale und fetale Viruserkrankungen'
Mschr. Kinderheilkunde 116.Band,1968,S.208

2. HORSTMANN M.D.
'Viral infections in Pregnancy'
Yale Journal of Biology and Medecine,1969,Vol.42

3. THALHAMMER
'Die angeborene Zytomegalie'
Mschr. Kinderheilkunde 116.Band,1968,S.209-11

4. LUNDSTRÖM R.
'Rubella during Pregnancy'
Acta paed. scand.54, Suppl.,1962, P.133

5. TÖNDURY G.
'Embryopathien'
Über die Wirkungsweise von Viren auf den menschlichen Keimling. 1962

6. SIEGEL M. und GREENBERG M.
'Fetal death, malformation and prematury after maternal rubella'
New Engl.J.Med.,1960,P.262

7. SEIFERT G. und OEHME J.
'Infektionskrankheiten':Zytomegalie
O.Gsell, W.Mohr Band I,S.742

8. SCHWALBE
'Mißbildungen des Menschen und der Tiere'
1906, Quelle 5 Seite 3

9. FLAMM H.
'Die pränatale Infektion des Menschen'
Seite 16

10. GILLES R.G. und MONIF M.D.
'Viral infections of the human fetus'
Seite 4-6

11. GREGG, Mc Alister
erste Publikation 1941 in Sidney

12. SIEGEL M.
'Rubella in mother and congenital cataract in child' J.Amer.med.Ass. 203, 1968, P.632

13. Quelle 10 Seite 148

14. GOETZ O. und PELLER P.
'Komplementbindende Antikörper gegen das Zytomegalievirus bei Kindern und Erwachsenen'
DMW Nr.39, 1969, S.1966-70

15. GOETZ O. und PELLER P.
'Verbreitung des Zytomegalievirus in Deutschland bei Kindern und Erwachsenen'
DMW Nr.49, 1970, S.2461-66

16. Quelle 9 Seite 26

17. Quelle 5 Seite 205

18. ALFORD C.A. et al.
'The diagnostic significance of IgM-Globulin. Elevations in newborn infants with chronic intrauterine infections'
Original Article Series, Dec 1968,Vol IV, No 7, P.5-19

19. SEVER J.L.
'Conference on immunological responses to perinatal infections, 20.5.1969
The J. of Pediatrics, Dec 69,Vol 75,No 6 P.1111

20. TAKATSY G.
'Use of spiral loops in serological and virological micromethods'
Acta microbiol. Acad. Sci. Hung.,3,1955,P.191

21. GOETZ O. und PELLER P.
'Rötelninfektion während der Gravidität und Schwangerschaftsabbruch'
Med.Klinik, 11.Sept.1970, S.1620-23

22. HAAS R.
'Der Virusinfekt während der Schwangerschaft'
Geburtshilfe und Frauenheilkunde, Heft 3,1971 Seite 269

23. TÖNDURY G.
'Embryonale und fetale Viruserkrankungen'
Geburtshilfe und Frauenheilkunde Heft 3,1971 Seite 295

24. ALLANSMITH et al
'Immunglobulin development in 10 infants'
The J.of Ped., Vol 75, P.1231-44

Mein besonderer Dank gilt Herrn Prof. Dr. O. Goetz
für die Überlassung des Themas und die Unterstützung,
die ich von ihm bei der Abfassung der Arbeit erhielt.

Fräulein H. Nickel und Fräulein K. Oettrich danke ich
für die mir in allen labortechnischen Fragen bereit-
willigst erteilte Hilfe.

LEBENSLAUF

Am 22.10.1944 wurde ich, Irmela Knapp, als Tochter des Majors Gotthold Knapp und seiner Ehefrau Roswitha, geb. Wiedenfeld, in Mittenwald Kreis Garmisch geboren. Mein Vater wurde seit 1945 vermißt und 1951 für tot erklärt. Meine Mutter heiratete 1952 den Juristen Dr. Hans Kramer.

Ich besuchte Volksschulen in Elmau bei Mittenwald, Köln und Frankfurt, wo ich 1955 in ein Gymnasium umgeschult wurde. Die Jahre 1956-59 verlebte ich mit meinen Eltern in Johannesburg, Südafrika, wo meine Schwester Bettina geboren wurde. Ich lernte in der 'Jeppe-High-School' das englische Schulsystem kennen. Seit 1959 leben wir in München-Gräfelfing, wo ich 1964 die Reifeprüfung ablegte.

An der Ludwig Maximilians Universität zu München studierte ich 12 Semester Medizin und legte am 16.12.1970 das Staatsexamen ab. Nach Ableistung meiner Medizinalassistentenzeit erhielt ich am 31.3.1972 die Approbation als Arzt.